

小児てんかんのカルバマゼピン単剤治療に関する研究

著者	堀 加代子
号	2143
発行年	1989
URL	http://hdl.handle.net/10097/20369

氏 名（本籍） ほり か よ こ
堀 加 代 子

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 2 1 4 3 号

学位授与年月日 平 成 元 年 9 月 27 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 56 年 3 月
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 小児てんかんのカルバマゼピン単剤治療に関する
研究

論文審査委員 (主 査)
教授 多 田 啓 也 教授 渡 辺 建 彦
教授 佐 藤 光 源

論 文 内 容 要 旨

小児てんかん治療は、副作用などの面から単剤によりコントロールされることが望まれるが、CBZは認知障害、行動障害、情動障害などの副作用がなく、部分発作にも全汎発作にも第一選択薬になりうる薬と評価されてきている。

しかし、1957年に合成され、そののち約30年臨床に応用されてきているが、投与量と血中濃度の関係、治療濃度について統一した見解が得られていない。

そこでCBZ単剤で治療している東北大学小児科の外来診療における小児てんかん児を対象として以下のことを検討した。

ただし検体は、定常状態に達することと、酵素が自己誘導され血中濃度が安定する時期を考慮し、投与開始後または投与量変更後最低4週間を経て採取し、測定はEMIT法で行なった。既知濃度の検体もあわせて測定し測定誤差が10%以内となるようにした。さらにCBZ投与方法は1日2分割投与で、投与剤型は顆粒と錠剤の2種であった。

1. 定常状態における血中CBZ濃度の日内変動について：血中CBZ濃度のモニターのためにはいつ採血したらよいか、2例の日内変動をしらべた。定常状態でコンプライアンスのよい児たちでも、個体間および個体内において日内変動は大きく、服薬後の採血時間を定めても最高血中濃度を得ることはむずかしい。また朝服薬前の検体が血中濃度の最低レベルを一定に示す可能性は大きい、外来診療においては実施がむずかしい。外来診療においては服薬後採血時間を定めず、随時採血チェックし、必要に応じくり返し採血検査することが、より適切な結果を示すと考えられた。なおわれわれの209検体の服薬後採血時間の平均は3.7時間であった。

2. 投与量(D)と血中濃度(L)の関係について：てんかんのコントロールのために投与量をどのように調節すれば適切な血中濃度が得られるかを検討した。CBZ単剤投与の47例、183検体については、 $r=0.68$ ($P<0.001$) の有意な相関があり、 $L=0.54D+1.83$ の回帰直線が得られ、投与量を 2 mg/kg 増すと血中濃度が約 $1\text{ }\mu\text{g/ml}$ 上昇することが予測された。さらに4回以上測定した19例についてみると、このうち10例では $r=0.66$ から 0.96 でそれぞれに直線関係があった。外来診療という随時採取の検体についてみても、 $L=0.54D+1.83$ という傾向がみられることは、投与量から血中濃度を予測する基準になりうると考えられた。しかし個人個人でみれば多少の差もあり日内変動もあるので、個人の診療に役立てるためにはくり返し検査することが必要である。

3. けいれん発作のコントロール状況と血中濃度について：てんかん各型における治療濃度はどのくらいかを検討した。外来診療で5ヶ月から6年2ヶ月にわたりCBZ単剤投与で経過観察した、

明らかなけいれん発作および脳波上のでんかん波を有する42名のうち、けいれん発作頻度が初期の5分の1以下に減少ないし消失している25例について、それぞれ経過中の血中濃度をしらべた。コントロールに達した最低レベルは、全般発作と二次性全汎化発作では、3.6~10.4 (平均 6.0) $\mu\text{g/ml}$ であり、部分発作は4.0~13.0 (平均8.2) $\mu\text{g/ml}$ であった。個人差もあるが、前者は比較的低い濃度で、後者とくに複雑部分発作では比較的高い濃度でけいれんがコントロールされていた。個人により、またけいれん発作型によりコントロールされる血中濃度は異なり、一律に有効濃度を定めることは無意味である。CBZ単剤でコントロールをめざす場合、そしてCBZが期待できる場合には、ある思い切った濃度まで漸時投与量を増してみる必要があると、とくにコントロールのむずかしい症例においてはCBZを断念する血中濃度の目標値として13~15 $\mu\text{g/ml}$ が設定されてよいと考えられた。

4. 血中総CBZ濃度 (T)、血中蛋白非結合型CBZ濃度 (F) と唾液中CBZ濃度 (S) の関係について: CBZ体内濃度のモニターに、採取の容易な唾液を応用できるかを検討した。脳神経細胞に作用するのは蛋白非結合型と考えられ、また唾液中CBZは蛋白非結合型である。CBZ単剤を4週間以上服用の小児てんかん患児で、血液と唾液を同時に採取した18例につき、Tは血清を用い、Fは血清を限外濾過したものを用い、Sは含嗽後自然流出の2回目のものを用い、それぞれEMIT法で測定した。TとFは $r=0.95$ でよく相関し $F/T=0.2$ であった。SはT、Fとよく相関していたが多少ばらつきがあり、 $S/T=0.16$ ($r=0.63$) であった。唾液は採取が容易であるが、採取から測定までの諸段階で誤差の生じる可能性があり、採取方法や検体処理技術を上達させ精度をあげ、日常診療への応用が可能と考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

小児てんかんの治療は、副作用などの面から単剤によりコントロールされることが望まれるが、カルバマゼピン（CBZ）は認知障害，行動障害，情動障害などの副作用がなく，部分発生にも全汎発作にも第一選択薬になりうる薬と評価されてきている。CBZは1957年に合成され，その後約30年臨床に応用されているが投与量と血中濃度の関係，治療濃度について統一した見解は未だ得られていない。

本論文はCBZ単剤で治療している東北大学小児科の外来における小児てんかん児を対象とし投与量と血中濃度との関係，有効治療濃度の検討を行なったものである。CBZ濃度の測定はEMIT法を用いた。

投与量（D）と血中濃度（L）の間には $r=0.68(p<0.001)$ の有意の相関があり， $L=0.54D+1.83$ の回帰直線が得られ，投与量を 2mg/kg 増すと血中濃度が約 $1\mu\text{g/ml}$ 上昇することが予測された。しかし個人個人でみれば多少の差もあり日内変動もあるので，個人の診療にはくり返し検査することが必要であることが指摘された。

次に有効治療濃度に関しては，けいれん発作がコントロールされるV状態に達した最低レベルは，全般発作と二次性全汎化発作では $3.6\sim 10.4$ （平均 6.0 ） $\mu\text{g/ml}$ であり，部分発作では $4.0\sim 13.0$ （平均 8.2 ） $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし，個人によりまたけいれん発作型によりコントロールされる血中濃度は異なり，一律に有効濃度を定めることは困難であった。CBZが期待される場合には漸次投与量を増してみる必要であり，特にコントロールの難しい症例においてはCBZを断念する血中濃度の目標値として $13\sim 15\mu\text{g/ml}$ が設定されてよいと考えられた。

以上の研究成果は，小児てんかんのカルバマゼピン療法に於て臨床的に有用な知見を加えたものであり，医学博士の授与に値するものと判定された。